

**Über die Mykoplasmenbesiedelung des Tumorgewebes
bei Patientinnen mit histologisch gesicherten
Genitalcarcinomen und deren „Vorstufen“**

Jochen Rutke

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0036

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor Professor Dr. Kurt Richter

Über die Mykoplasmenbesiedelung des Tumorgewebes
bei Patientinnen mit histologisch gesicherten
Genitalcarcinomen und deren " Vorstufen " .

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin der Ludwig Maximilians - Universität zu
München

vorgelegt von

J o c h e n R u t k e

aus

Weißenfels/ Saale

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Prof. Dr. W. Penning

Mitberichterstatter Prof. Dr. K. Richter

Dekan Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 28.1.1975



Inhaltsverzeichnis

- I. Historischer Überblick
- II. Zur Kenntnis der Mykoplasmen
 - 1) Mikrobiologie
 - 2) Morphologie
 - 3) Nachweismethoden
 - 4) Subgruppen im Urogenitalbereich
 - a) Mykoplasma hominis
 - b) T-strains
 - c) Mycoplasma pneumoniae
und fermentans
 - 5) Physikalische Eigenschaften
 - 6) Biochemische Eigenschaften
 - a) Kohlenhydrat-Stoffwechsel
 - b) Stickstoff-Stoffwechsel
 - c) Fett-Stoffwechsel
 - 7) Biosynthese
 - 8) Gewebezucht-Zellkulturen
- III. Fragestellung
- IV. Patientengut
- V. Methodik
- VI. Ergebnisse
- VII. Diskussion
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literatur

I. Historischer Überblick

Bereits PASTEUR erkannte Ende des 19. Jahrhunderts, daß es sich bei dem Erreger der Rinderpneumonie um ein sowohl den Bakterien als auch den Viren nahestehendes infektiöses Agens handelt. Die Züchtung dieser Mikroorganismen auf unbelebten Nährmedien gelang den Schülern PASTEURS NOCARD und ROUX im Jahre 1898 (65). Auf Grund der klinischen Manifestation in der Lunge der Huftiere wurden diese Mikroben in die Gruppe der Pleuro-Pneumonia-like-Organismen (PPLO) eingereiht. In den folgenden Jahrzehnten konnten weitere Tierseuchenerreger der PPLO-Gruppe isoliert werden (DONATIEN, ELFORT, HAYFILCK (16,33). 1956 gaben FREUNDT und EDWARD (20) den PPLO den Namen Mycoplasmataceae. Darüber hinaus wurden saprophytär vorkommende Mykoplasmen in Abwässern und Erde gefunden (50).

Nachdem DIENES und EDSALL 1937 (14) erstmals Mykoplasmen beim Menschen aus einer Bartholinischen Zyste isolieren konnten, wurden in den folgenden Jahrzehnten zahlreiche Untersuchungen über die Mykoplasmenbesiedelung des weiblichen Genitaltraktes durchgeführt (12, 18, 43, 58, 70, 76).

Mykoplasmen fand man bei Patientinnen mit Fehlgeburten, Frühgeburten, Totgeburten (12, 34, 43), Fluor (18, 69), Salpingitis (54, 55), und anderen Entzündungen (31, 37, 38, 58) sowie bei Sterilität (27, 28, 47, 48, 49).

1961 wiesen CHANOCK, HAYFILCK und BARILE (13) nach, daß die primär atypische Pneumonie (EATON-Pneumonie (19)) des Menschen in 70 bis 80 % der Fälle durch Mykoplasmen verursacht wird.

Wiederholt konnten Mykoplasmen auch aus Blut und Knochenmark leukämischer Patienten nachgewiesen werden (3, 6, 63). FLAMM(21) sprach diesen Mikroorganismen einen "ko-leukämogenen Effekt" zu.

Hinsichtlich der malignen Potenz dieser Mikroorganismen wurden umfassende Studien in der Veterinärmedizin durchgeführt. So fanden WOGLOM und WARREN (78, 79) 1938 in einem Rattensarkom ein von ihnen bezeichnetes Pyogenic-Virus, das von KLIENEBERGER gezüchtet und den Mykoplasmen zugeordnet werden konnte (42). JASHIN (40), bestätigt von HOWELL et al. (39), fand bei Ratten durch Mykoplasmeninfektion verursachte Mammarkarzinome, Novikoff-Hepatome und Fibrosarkome.

Ähnliche Ergebnisse erhielten STIMM et al. (75) an Hamstern.

Diese in der Veterinärmedizin durchgeführten Untersuchungen lassen sich nicht ohne weiteres auf die Humanmedizin übertragen, da die im Tierreich vorkommenden Mykoplasmenarten nicht zwangsläufig pathogene Wirkung beim Menschen besitzen. Die in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß die im weiblichen Genitaltrakt auftretenden Mykoplasmenstämme ("t-strains", *M. hominis*, *M. fermentans* und *M. salivarium*) keine bekannten tierpathogenen Eigenschaften besitzen und damit Pathogenitätsnachweise für den Menschen zur Zeit nicht geführt werden können.

II. Zur Kenntnis der Mykoplasmen

1. Mikrobiologie

Mykoplasmen sind die kleinsten auf zellfreien Nährmedien züchtbaren Lebewesen, die in der Mikrobiologie eigens aufgeführt werden und weder den Bakterien und Viren noch Pilzen und Protozoen zugeordnet werden können. NOCARD und ROUX (65) bezeichneten sie als "Lebewesen sui generis".

Mit ihrer Größe von 100 bis 200 μm entsprechen Mykoplasmen großen Viren (9) (z.B. Pockenvirus 200 bis 300 μm) und können übliche Bakterienfilter passieren (17). Im Gegensatz zu den Bakterien fehlt ihnen eine starre Zellwand. Sie besitzen eine elektronenmikroskopisch zu erkennende dreischichtige Plasmamembran. Eine Abgrenzung zwischen den L-Formen der Bakterien und den Mykoplasmen ist heute gegeben. (51) L-Formen wurden 1939 durch KLIENECKER (43) erstmals im Lister-Institut in Reinkultur gezüchtet. Sie entstehen durch Veränderungen des Wachstumsmediums (z.B. Antibiotikazugabe zum Nährboden), wobei diese "Hungerformen" den gleichen Stoffwechsel wie die ursprünglichen Bakterien aufweisen und sich als L-Formen reduplizieren. Diese Modifikation ist bei Rückkehr zu "günstigeren" Nährbodenverhältnissen voll reversibel. SMITH (74) sieht die Mykoplasmen entwicklungsgeschichtlich als Bakterienvorstufen ohne die Möglichkeit der Zellwandsynthese.

Für die Eigenständigkeit der Mykoplasmen spricht:

- 1) Pathogene Mykoplasmen sind als zellwandlose Mikroorganismen virulent (17), während die meisten L-Formen pathogener Bakterien mit dem Verlust der Zellwand apathogen werden.
- 2) Im Elektrophoresefeld kristallisieren sich deutliche Unterschiede heraus. Mykoplasmen haben 30 - 40 typische Bandenstreifen. L-Formen besitzen 7 Bandenstreifen (8).

2) Morphologie

Durch die den Mykoplasmen fehlende Starre der Zellwand besitzen diese nicht auf Fortbewegung eingerichteten sporenlosen Organismen eine ausgesprochene Pleomorphie (1). Sie können als zarte Fäden, Bläschen oder Häutchen imponieren. Die Nukleinsäuren liegen frei im Protoplasma, der Zellkern besitzt keine Zellmembran. Es fehlen Mitochondrien und Zellorganellen. Die Vermehrung erfolgt durch Zerfall eines Elementes in zwei oder mehrere Stücke (10).

Die Kolonien besitzen je nach Mykoplasmentyp einen Durchmesser zwischen 0,1 und 1 mm. Sie sind mit der

Lupe oder dem Stereomikroskop erkennbar. Alle Kolonien haben eine ähnliche Struktur: dunkles Zentrum (bedingt durch tiefes Eindringen der mittleren Zellen in den Nährboden) und heller peripherer Rand. Diese Kolonienbildung, auch "Spiegeleiform" genannt (71), ist charakteristisch und wird zur Identifizierung mit herangezogen. Interessante Untersuchungen zur Morphologie und Vermehrung von Mykoplasmen auf Glas und Plastikoberflächen stellte BREDT (10) an.

Die in der Humanmedizin bekannten Mykoplasmenstämme wachsen nur auf Nährböden, die mit Ascites oder Serum angereichert wurden.

Das Wachstumsoptimum liegt im neutralen pH-Bereich, die Temperatur richtet sich nach dem jeweiligen Wirt. Kohlendioxydanreicherung und feuchte Atmosphäre fördern das Kolonienwachstum bestimmter Stämme.

3) Nachweismethoden

a) Kultureller Nachweis

Die von uns verwendeten flüssigen und festen Nährmedien (37, 38) haben sich für die Anzüchtung bestens bewährt. Das typische Kolonienbild (fried-egg-form) ist auf festen Nährböden mit dem Stereomikroskop bei etwa 30-facher Vergrößerung deutlich zu sehen.

Eine eventuell vorhandene Harnstoffspaltung kann weitere Hinweise geben, Elektronenmikroskopische Untersuchungen geben wertvolle Hilfe.

b) Serologie

Serologische Untersuchungen sind für die sichere Diagnostik unentbehrlich. Wachstumshemmtest und Stoffwechselhemmtest sowie agglutinierende und komplementbindende Reaktionen sind die häufigsten und zuverlässigsten Untersuchungsmethoden.

4) Subgruppen

Neben den in der Veterinärmedizin bekannten Serotypen und saprophytären in Erde und Abwasser vorkommenden Mykoplasmenspezies interessieren die heute bekannten sechs Mykoplasmenspezies in der Humanmedizin.

a) *Mycoplasma hominis*

Das pH-Optimum liegt bei 6,0 im Gegensatz zu den klassischen Mykoplasmen, deren pH-Optimum bei 7,8 liegt. SHEPARD (70) und HOFSTETTER (39) konnten in hohem Prozentsatz bei nicht gonorrhöisch bedingten Urethritiden diesen besonderen Typ von Mykoplasmen züchten.

Eine neuere Einteilung der Mykoplasmen nach NEIMARK (62) berücksichtigt die Basenzusammensetzung der DNS bezüglich ihres Gehaltes an Guanin und Cytosin. Den höchsten prozentualen Gehalt an Cytosin und Guanin besitzt *M. pneumoniae* mit 40 %. Es folgen *M. granulare* mit 35 % bis *M. agalactae* mit 24 %.

b) Die "T-strains"

Diese Formen fallen durch ihr besonders "winziges" (t-tiny) Kolonienbild auf. Auch besitzen sie durch ein aktives Ureasesystem die Fähigkeit Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxyd zu spalten (70). Die Ammoniakbildung kann mittels eines Indikatorsystems zur Identifizierung mit herangezogen werden.

c) *Mycoplasma salivarium*

Charakteristisch für diesen Stamm ist die Fähigkeit Arginin zu Ammoniak abzubauen.

d) *Mycoplasma pneumoniae* und *fermentans*

Beide Arten metabolisieren Glukose und unterscheiden sich dadurch von *M. hominis*.

5) Physikalische Eigenschaften

Bedingt durch die fehlende Zellwandmembran besteht bei allen Mykoplasmen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber physikalischen und chemischen Reizen. Temperaturen über 50 Grad C werden ebenso wenig toleriert wie Desinfektionsmittel und Seifen (30).

Biochemische Eigenschaften der Mykoplasmen

Das Nukleosid Jod-uracil-desoxyribosid (JUDR) vermag in einer Konzentration von 1 bis 2,5 % den "zytogenetischen Effekt" von Vacciniaviren völlig aufzuheben (63). Mykoplasmen sind in der Lage, das JUDR zu inaktivieren (NEUFAHRT u.a. (63)). Darüberhinaus greifen Mykoplasmen in folgende Stoffwechselvorgänge ein:

a) Kohlenhydrat-Stoffwechsel

In dieser Hinsicht teilt SMITH (74) die Mykoplasmen in zwei Gruppen ein:

- 1) Mykoplasmen mit fermentativen Eigenschaften
- 2) Mykoplasmen, die keine fermentativen Eigenschaften besitzen.

Erstere Gruppe deckt ihren Energiehaushalt durch Dissimilation von Hexosen. Es werden Glukose, Fruktose, Maltose, Mannose, Glykogen und Stärke über den inter-

mediären Kohlenhydratstoffwechsel aufgebaut. In Anwesenheit von Hydrolasen und Glukosidasen entstehen als Endprodukt Pyruvat und Laktat. Durch das Fehlen der Fermente Transaldolase und Transketolase ist eine Umwandlung der Zucker ineinander nicht möglich.

Die zweite Gruppe der nicht fermentativen Mykoplasmen oxydiert Zwischenprodukte der Glykose und des Pentosephosphatstoffwechsels. SMITH (71) konnte bei dieser Gruppe folgende Enzyme nachweisen:

Fruktose-diphosphatase, Phosphorfruktokinase,
Aldolasen, Pentose-epimerasen, Pentose-isomerasen,
Transaldolasen, Ketolasen sowie Laktathydrogenasen.

b) Stickstoff-Stoffwechsel

Die Ammoniakbildung durch Abbau der Aminosäuren wurde bereits als Charakteristikum der "t-strains" hervorgehoben. SMITH (74) wies weiterhin nach, daß Mykoplasmen mit Hilfe der Phosphatdiesterase und in Anwesenheit von Magnesium-Mangan-Ionen RNS-Säuren depolymerisieren können, wobei die Nukleaseaktivität unabhängig von der Wachstumsphase zu sein scheint. Neben der genannten Esterase tritt häufig eine Desoxyribonuklease auf(71), die eine Ähnlichkeit mit den Endonukleasen von Streptokokken und Escheria coli haben dürfte.

c) Fettstoffwechsel

SMITH (71) fand eine spezifische Lipase, die bei einem pH-Optimum im alkalischen Bereich Triglyzeride, natürliche Fette und Fettsäureester hydrolysieren kann und im löslichen Teil der Zelle lokalisiert ist. Bisher wurde bei den meisten untersuchten Stämmen eine Sterylesterase nachgewiesen, die Steryl und Carotenylester spalten kann. Endprodukt ist das Acetyl-Coenzym A.

Die nicht zur Gärung befähigten Mykoplasmen decken ihren Energiehaushalt durch Oxydierung kurzkettiger Fettsäuren. Die Kettenlänge beträgt 2 bis 10 Fettsäuren. Es handelt sich um eine typische β -Oxydation.

7) Biosynthese

Zur Nukleinsäuresynthese benötigen die Mykoplasmen vorgegebene Nukleotide, Purine und Pyrimidine, die sie mit Hilfe ihrer Nukleasen (63, 71) aus der DNS und RNS der Nährmedien gewinnen.

Die Reduplikation der Mykoplasmen vollzieht sich in Form einer semikonservativen identischen Replikation. Die Chromosomengröße dürfte kleiner (4) und die Vermehrungsrate langsamer als bei Bakterien sein. 5 % der Gesamt RNS entfallen auf die messenger-RNS. Eine Hemmung der RNS-Synthese - z.B. durch Actinomycin - verursacht einen Stop in der Eiweißsynthese. Die Transkription des genetischen Code erfolgt ähnlich wie bei anderen biologischen Systemen.

8) Gewebezucht-Zellkulturen

Seit Jahren ist bekannt, daß Kulturen sowohl tierischer als auch menschlicher Zellstämme mit Mykoplasmen verunreinigt sind. Der Verunreinigungsgrad beträgt bis zu 60 % (2, 7, 17, 23, 66). Dabei zeigt sich ein "zytopathogener Effekt" der Mykoplasmen in Hinsicht auf die Zelle. AULA (3), ANDERSON und MANAKER (1), BARILE et al. (6) und FOGH et al. (23) berichten übereinstimmend über Chromosomenaberrationen bei über Monate anhaltender Kontamination von Zellkulturen mit Mykoplasmen. FOGH und FOGH (22) beschrieben drei Chromosomenvarianten:

- 1) große metazentrische Chromosomen, 4 Tage bis mehrere Monate nach Kontamination auftretend,
- 2) große subtelozentrische Chromosomen, die unmittelbar nach der Kontamination auftreten und
- 3) Ringchromosomenbildung.

Als weitere Effekte an Zellen wurden beobachtet:

- 4) Zytolysen der Wirtszellen
- 5) mykoplasmenresistente Wirtszellen mit veränderter Morphologie und verringerter Teilungsrate.

- 6) Chromosomenreduktion nach mehrmonatiger Kontamination je nach Spezies von ursprünglich 70 bis 76 Chromosomen auf 63 bis 68. Im Einzelfall fanden sich nach 67 Tagen nur mehr 51 Chromosomen, im Extremfall nach 246 Tagen sogar nur 48 Chromosomen (22).

Ebenso wie FOGH und FOGH beschrieben PATON et al. (66) chromosomale Veränderungen bei menschlichen Diploidzellkulturen, die mit Mykoplasmen kontaminiert waren. Es fanden sich Translokationen und eine Abnahme des Mitose-Index.

III. Fragestellung

Der gesicherten Pathogenität zahlreicher Mykoplasmenarten in der Tiermedizin (67) und den Erkenntnissen der Chromosomenveränderungen auf Zellkulturen (1, 3, 4, 24) steht im Bereich der Humanmedizin nur *M. pneumoniae* (4, 52) als Erreger einer spezifischen Erkrankung gegenüber.

Auf den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes lassen sich häufig *M. hominis* und "t-strains", seltener *Mykoplasma fermentans* nachweisen (23), die eine Beziehung zwischen Besiedelung und Krankheitsprozess diskutabel erscheinen lassen (35, 36, 37). HOFSTETTER spricht von der Möglichkeit einer fakultativen Pathogenität (38).

Darüberhinaus sind bei verschiedenen Krankheitsbildern Mykoplasmen gefunden worden, ohne daß im Einzelfall eine ätiologische Beziehung zwischen Mykoplasmenvorkommen und der Erkrankung sicher bewiesen werden konnte.

BARILE (5) gelang der Nachweis von Mykoplasmen sowohl aus Blut wie auch aus Gewebeproben von Leukämiekranken.

MURPHY (61) konnte wiederum keinen signifikanten An-

stieg im Mykoplasmenvorkommen bei Leukämiepatienten gegenüber Gesunden feststellen.

Die Frage der Pathogenität der beim Menschen zahlreich gefundenen Mykoplasmenarten ist Kernpunkt der heutigen Mykoplasmenforschung . Im Zuge dieser Pathogenitätsforschungen wurden immer wieder Fakten bekannt, die eine "onkogenetische" Potenz der Mykoplasmen nicht sicher ausschließen lassen (26).

Worauf gründen sich diese Fakten?

Folgende Punkte werden als fakultativ "onkogenetisch" diskutiert:

- 1) Mykoplasmen führen in Zellkulturen Chromosomenveränderungen durch. (1, 3, 6, 22, 23)
- 2) Mykoplasmen können einen zytopathogenen Effekt in Zellen bewirken (3).
- 3) Mykoplasmen verursachen Tumore bei verschiedenen Tierarten (26)
- 4) Mykoplasmen haben einen "ko-leukämogenen Effekt" (21).
- 5) Mykoplasmen wurden in Tumorgewebe von Tier und Mensch gefunden (5, 24, 26, 61, 69).

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen histologisch gesicherten Genitalcarcinomen und Mykoplasmenbesiedelung aufzuzeigen.

Zu dieser Fragestellung führten einige Arbeiten aus der letzten Zeit, die sich mit der postulierten "onkogenetischen Potenz" der Mykoplasmen befassen.

An dieser Klinik konnte von einem operativ entfernten Uteruscarcinom Mykoplasmen gezüchtet werden (76).

Chromosomenveränderungen und "zytophatogenetische Effekte" wurden in Hela-Zellen beobachtet, die von einem Uteruscarcinom des Affen stammen (43). Bei Patientinnen mit gestörtem Scheidenmilieu und vor allem bei Patientinnen mit "carcinom-verdächtigen" zytologischen Abstrichen wurden Mykoplasmen häufiger gefunden als bei Patientinnen mit normaler Döderleinflora (77).

IV. Patientengut

Im Verlauf eines Jahres wurden 190 Patientinnen unserer onkologischen Abteilung untersucht. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 54,6 Jahren, die jüngste Patientin war 23, die älteste 86 Jahre alt. Die genaue Altersverteilung siehe Tabelle I .

Tabelle I: Altersverteilung

Altersgruppe	Zahl der Patientinnen	Prozentsatz
20-29 Jahre	5	2,6 $\pm$ 1,1
30-39	27	14,2 $\pm$ 2,5
40-49	34	17,8 $\pm$ 2,8
50-59	26	13,6 $\pm$ 2,5
60-69	57	30,1 $\pm$ 3,3
70-79	38	20,1 $\pm$ 2,9
80-89	3	1,5 $\pm$ 0,9
Gesamt	190	

Fast zwei Drittel aller untersuchten Frauen waren verheiratet. Von den alleinstehenden Frauen waren 7,9 Prozent ledig und 6,8 Prozent geschieden, 19,5 Prozent waren verwitwet (siehe Tabelle II).

Tabelle II: Familienstand

Familienstand	Zahl der Patientinnen	Prozentsatz
ledig	15	$7,9 \pm 1,9$
verheiratet	125	$65,8 \pm 3,4$
geschieden	13	$6,8 \pm 1,8$
verwitwet	37	$19,5 \pm 2,8$
Gesamt	190	

Die Zyklusanamnese der von uns befragten Frauen war unauffällig (im Durchschnitt $27,86 / 4,97$ Tage). Das mittlere Menarchealter betrug 14 Jahre. Die Menopause wurde im Durchschnitt mit 47 Jahren erreicht (Tabelle III).

Tabelle III: Zyklusanamnese

Menarche	10-17 Jahre	Mittelwert	14,36 Jahre
Zykluslänge	21-38 Tage	Mittelwert	27,86 Tage
Periodendauer	3- 8 Tage	Mittelwert	4,97 Tage
Menopause	44-57 Jahre	Mittelwert	47,33 Jahre

Auffälligkeiten in der gynäkologischen Anamnese und die Sexualgewohnheiten sind in der Tabelle IV und V aufgeführt.

Tabelle IV: Auffälligkeiten in der gynäkologischen Anamnese

Gynäkologische Anamnese	Zahl der Patientinnen	Prozentsatz
Myome	16	8,4 $\pm$ 2,0
Polypen und Portioveränderungen	21	11,1 $\pm$ 2,3
Ovarialcysten	11	5,8 $\pm$ 1,7
Entzündliche Erkrankungen des inneren Genitale und der Vagina	45	23,1 $\pm$ 3,1
Blutungen	40	21,1 $\pm$ 2,9
Operative Eingriffe	50	26,3 $\pm$ 3,2

Tabelle V: Sexualgewohnheiten

Geschlechtsverkehr Häufigkeit	Zahl der Patientinnen	Prozentsatz
mehrmals pro Woche	10	5,3 $\pm$ 1,6
einmal pro Woche	28	14,7 $\pm$ 2,6
mindestens einmal alle 4 Wochen	6	3,1 $\pm$ 1,3
gelegentlich	60	31,5 $\pm$ 3,4
seit längerer Zeit kein Verkehr	81	42,6 $\pm$ 3,6
ohne Angaben	5	

Untersucht wurden Patientinnen mit histologisch gesicherten Carcinoma colli uteri und zytologisch erfaßbaren Vorstufen, Patientinnen mit Carcinoma corporis uteri sowie mit Vulva- und Ovarialcarcinomen (siehe Tabelle VI).

Tabelle VI: Zahlenmäßige Verteilung der Carcinomfälle einschließlich der "verdächtigen" zytologischen Abstriche

	Gruppe	Zahl der Patientinnen	Prozentsatz	Gesamt
Zytologie nach Papanicolaou	III	10	$30,3 \pm 8,0$	33
	IV	7	$21,2 \pm 7,1$	
	IVa	11	$33,3 \pm 8,2$	
	V	5	$19,1 \pm 6,1$	
Carcinoma colli uteri	0	5	$5,7 \pm 2,4$	87
	I	16	$18,4 \pm 4,1$	
	II	37	$42,5 \pm 5,2$	
	III	23	$26,4 \pm 4,7$	
	IV	6	$6,9 \pm 2,7$	
Carcinoma corporis uteri	0	7	$14,3 \pm 4,9$	49
	I	14	$28,6 \pm 6,4$	
	II	26	$53,1 \pm 7,1$	
	III	5	$10,2 \pm 4,2$	
	IV	3	$6,1 \pm 3,4$	
Vulvacarcinom	I	1	$10,0 \pm 9,5$	10
	II	3	$30,0 \pm 14,5$	
	III	4	$40,0 \pm 15,5$	
	IV	2	$20,0 \pm 12,6$	
Ovarialcarcinom	I	1	$9,1 \pm 8,7$	11
	II	6	$54,5 \pm 15,0$	
	III	3	$27,3 \pm 13,4$	
	IV	1	$9,1 \pm 8,7$	

V. Methodik

Untersucht wurden grundsätzlich unbehandelte Patientinnen. Von der Tumoroberfläche wurde mit sterilen Watteträgern nach vorsichtiger Spiegeleinstellung ein Abstrich entnommen. Bei den Patientinnen, bei denen der Tumor nicht direkt erreichbar war, erfolgte der Abstrich von der Portiooberfläche inklusive Zervikalkanal und seitlicher Vaginalwand.

Mit den Abstrichen wurden die üblicherweise von der Klinik verwendeten Nährböden beimpft (37, 38).⁺

Die Bebrütung der Mykoplasmenplatten erfolgte für die Dauer von 48 bis 96 Stunden bei 37 Grad C in halb anaerobem und feuchtem Klima unter Kohlendioxyd- und Stickstoffgasgemischbeigabe. Die Beurteilung der Kolonien wurde nach 2 bis 3-tägiger (höchstens 4-tägiger) Bebrütung vorgenommen (38).

⁺ Hersteller: Biologische Arbeitsgemeinschaft (BAG)
Lich/ Hessen

VI. Ergebnisse

In den bei 190 Frauen angefertigten Abstrichen direkt aus Tumorgewebe oder von Portio und Zervikalkanal konnten wir in 27 Fällen Mykoplasmen isolieren. Die Aufschlüsselung erfolgte unter den Gesichtspunkten der Harnstoffspaltung.

Es fanden sich in 12 Fällen harnstoffspaltende und in 15 Fällen nicht harnstoffspaltende Mykoplasmen.

Auf die einzelnen Krankheitsgruppen bezogen, ergeben sich folgende Befunde (Tabelle VII).

- 1) Von 33 Patientinnen mit einem verdächtigen zytologischen Abstrich der Gruppe III, IV, IVa und V nach Papanicolaou zeigten 8 Mykoplasmenbefall (5 mal harnstoffspaltende und 3 mal nicht harnstoffspaltende Mykoplasmen).
- 2) Von 87 Patientinnen mit einem Carcinoma colli uteri fanden wir in 13 Fällen Mykoplasmen (3 mal harnstoffspaltende und 10 mal nicht harnstoffspaltende Mykoplasmen).
- 3) 49 Patientinnen mit einem Carcinoma corporis uteri wiesen in 3 Fällen Mykoplasmen auf (2 mal harnstoffspaltende und einmal nicht harnstoffspaltende Mykoplasmen).
- 4) Von 11 Patientinnen mit einem Ovarialcarcinom ließen sich in 2 Fällen Mykoplasmen isolieren (einmal harnstoffspaltende und einmal nicht harnstoffspaltende Mykoplasmen).

- 5) Von 10 Patientinnen mit einem Vulvacarcinom konnten wir in einem Fall einen nicht harnstoffspaltenden Mykoplasmenstamm nachweisen.

Tabelle VII: Mykoplasmenbesiedelung in den einzelnen Krankheitsgruppen

	Patientin- nenzahl	Mykoplas- menbefall	Prozent- satz
" carcinomverdäch- tige " zytologische Abstriche Pap.: III, IV, IVa, V	33	8	$24,2 \pm 7,5$
Carcinoma colli uteri	87	13	$14,9 \pm 3,8$
Carcinoma corporis uteri	49	3	$6,1 \pm 3,4$
Ovarialcarcinom	11	2	$18,2 \pm 11,6$
Vulvacarcinom	10	1	$10,0 \pm 9,5$
Gesamt	190	27	$14,2 \pm 2,5$

Setzt man die Mykoplasmenbesiedelung in Beziehung zu den einzelnen Altersgruppen, so ergeben sich folgende Resultate:

Tabelle VIII: Häufigkeit der Mykoplasmenbesiedelung in den einzelnen Altersgruppen

Altersgruppe	Zahl der Patientinnen	Mykoplasmenbesiedelung	Prozentsatz
20-29 Jahre	5	2	40,0 $\pm$ 21,9
30-39	27	6	22,2 $\pm$ 8,0
40-49	34	13	38,2 $\pm$ 8,3
50-59	26	3	11,5 $\pm$ 6,3
60-69	57	3	5,3 $\pm$ 3,0
70-79	38	0	
80-89	3	0	
Gesamt	190	27	14,2 $\pm$ 2,5

Setzt man das Mykoplasmenvorkommen in Beziehung zum Familienstand, so ergeben sich folgende Resultate:

Tabelle IX: Mykoplasmenvorkommen und Familienstand

Familienstand	Zahl der Frauen im Gesamtkol- lektiv	Frauen mit Mykoplasmen- befall	Prozent- satz
ledig	15	2	13,3 ± 8,8
verheiratet	125	24	19,2 ± 3,5
geschieden	13	1	7,7 ± 7,3
verwitwet	37	0	
Gesamt	190	27	14,2 ± 2,5

Die Zyklusanamnesen der Patientinnen mit Mykoplasmenbesiedelung waren unauffällig (Tabelle X).

Tabelle X: Zyklusanamnesen der Patientinnen mit Mykoplasmenbesiedelung

Menarche	10-16 Jahre	Mittelwert	14,36 Jahre
Zykluslänge	21-28 Tage	Mittelwert	27,60 Tage
Periodendauer	3- 8 Tage	Mittelwert	5 Tage
Menopause	42-52 Jahre	Mittelwert	47,7 Jahre

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Mykoplasmenbesiedelung im Genitalbereich und der gynäkologischen Vorgeschichte zu eruieren, wurden die Patientinnen nach anamnestischen Gesichtspunkten aufgeschlüsselt (Tabelle XI).

Tabelle XI: Zusammenhänge zwischen Mykoplasmenbesiedelung und gynäkologischer Anamnese

Gynäkologische Anamnese	Zahl der Frauen im Gesamtkollektiv	Frauen mit Mykoplasmenbefall	Prozentsatz
Myome	16	0	
Polypen und Portioveränderungen	21	9	42,9 $\pm$ 10,8
Ovarialcysten	11	0	
Entzündliche Erkrankungen des inneren Genitale und der Vagina	45	13	28,9 $\pm$ 6,8
Blutungen	40	5	12,5 $\pm$ 5,2
Operative Eingriffe	50	0	

Die Ergebnisse über die Kohabitationsfrequenz der Patientinnen mit Mykoplasmenvorkommen sind in Tabelle XII zusammengestellt.

Tabelle XII: Mykoplasmenvorkommen und Kohabitationsfrequenz

Geschlechts- verkehr Häufigkeit	Zahl der Frauen im Gesamtkol- lektiv	Zahl der Frauen mit Mykoplas- menvorkommen	Prozent- satz
mehrmals pro Woche	10	7	70,0 $\pm$ 14,5
einmal pro Woche	28	6	21,4 $\pm$ 7,8
einmal alle 4 Wochen	6	3	50,0 $\pm$ 20,4
gelegentlich	60	7	11,7 $\pm$ 4,1
seit längerer Zeit kein Verkehr	81	2	2,4 $\pm$ 1,7
ohne Angaben	5	2	40,0 $\pm$ 21,9
Gesamt	190	27	14,2 $\pm$ 2,5

VII. Diskussion

In den letzten Jahren konnte GERLACH (26) bei histologischen Untersuchungen mykoplasmeninfizierter Versuchstiere Leukosen, Adenocarcinome, Spindelzellsarcome und Lymphoblastome in signifikantem Prozentsatz nachweisen. Nach Untersuchungen an 16 000 malignen Tumoren gelangte GERLACH zu dem Schluß, daß "Tumor-mykoplasmen" (26) eine potentielle Pathogenität ohne zu erkennenden Tropismus besitzen.

Diese überwiegend in der Veterinärmedizin gewonnenen Erkenntnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf die Humanmedizin übertragen, zumal sie sich nur teilweise bestätigen ließen. (6, 11, 15, 32, 67). Insgesamt scheint jedoch wachsendes Tumorgewebe ein selektiv begünstigendes Milieu für Mykoplasmen darzustellen, sodaß jederzeit mit einer Besiedelung gerechnet werden muß. (26)

Die Beurteilung der Mykoplasmenbesiedelung im menschlichen Genitaltrakt ist schon unter normalen Bedingungen schwierig. Daß Mykoplasmen häufig den Urogenitaltrakt der Frauen besiedeln, ist unumstritten. So konnten verschiedene Untersucher zwischen 13 und 74 % "t-strains" (56, 57, 74) und von 4 bis 40 % Mycoplasma hominis (56, 68) in ihren Untersuchungsreihen feststellen.

GREGORI und PAYNE (29) fanden bei einem Kollektiv

einer Klinik, die sich vorwiegend mit Sterilität und Familienplanung befaßt, eine Mykoplasmenbesiedelung bei 33 % der Patientinnen. Untersuchungen an einer zweiten Gruppe venerisch erkrankter Patientinnen ergaben eine Mykoplasmenhäufigkeit von 92 % (29).

Diese ausgesprochen hohen Besiedelungsfrequenzen ließen sich in unserer Klinik nicht bestätigen. Bei einem Kollektiv von 685 Patientinnen unserer Spezialsprechstunde für Frauen mit "hartnäckigem Fluor" betrug der Mykoplasmenbefall 10,8 % (74 Frauen). Häufiger war der Mykoplasmenbefall dagegen in einem Kollektiv von 166 Frauen die uns vom Gesundheitsamt aus dem Kreis der HWG-Personen (häufig wechselnder Geschlechtsverkehr) zugewiesen wurden, nämlich 67 % (112 Frauen) (74).

Offensichtlich bestehen also Beziehungen zwischen Mykoplasmenbesiedelung und dem sozialen Status, der Sozialhygiene und der sexuellen Aktivität. Häufiger Partnerwechsel bis hin zur Promiskuität begünstigt die Mykoplasmenbesiedelung (11, 38). In diesem Zusammenhang sei auf Tabelle XII verwiesen.

Die Höhe des Prozentsatzes der mit Mykoplasmen besiedelten Frauen ist auch abhängig vom Alter der Patientinnen. Geschlechtsreife Frauen haben einen deutlich höheren prozentualen Mykoplasmenbefall als Mädchen oder Frauen nach der Menopause (2, 11, 29, 36, 60).

Diese Erkenntnisse zeichnen sich trotz der geringen Fallzahlen auch in unseren Ergebnissen ab (Tab.VIII). Darüberhinaus besteht eine hormonelle Abhängigkeit. Gravidität und Ovulationshemmer begünstigen einen Mykoplasmenbefall (2, 56, 59).

Die "onkogenetische" Potenz der Mykoplasmen im Tierversuch (12, 23, 24, 25, 26) und die festgestellten chromosomalen Veränderungen (1, 6, 23) in den von ihnen befallenen Zellen ließen die Frage interessant erscheinen, wie häufig Patientinnen mit histologisch gesicherten Genitalmalignomen eine Besiedelung des zugänglichen Genitaltraktes mit Mykoplasmen aufweisen. Zuverlässige Beobachtungen über die Koinzidenz von gynäkologischen Malignomen und Mykoplasmenbefall liegen für den Menschen bisher nicht vor. Aus in den letzten Jahren veröffentlichten Einzelbeobachtungen (26, 64, 76) läßt sich eine onkogenetische Potenz der Mykoplasmen für das weibliche Genitalcarcinom jedenfalls nicht beweisen.

Aus den eigenen Untersuchungen ist aufgrund der kleinen Fallzahlen eine Beurteilung solcher Koinzidenzen kaum möglich. Faßt man jedoch die 120 Frauen mit Carcinoma colli uteri und dessen Vorstufen in einer Gruppe zusammen, so ergeben sich gegenüber der Restgruppe (Carcinoma corporis uteri, Ovarialcarcinom und Vulvacarcinom = 70 Frauen) Unterschiede, d.h. der Mykoplasmenbefall war bei den Collumcarcinomen und seinen Vorstufen etwa doppelt so hoch wie bei allen übrigen Carcinomen. Statistisch läßt sich dieser Unterschied allerdings nicht sichern (p 1).

Trotz der kleinen Zahlen, ist man versucht die erhaltenen Ergebnisse zu interpretieren.

Bestätigt haben sich Untersuchungen (53, 77), wonach Mykoplasmen bei Patientinnen mit gestörter vaginaler Flora ("dirty vaginal smear", MARDH, (52)) häufiger vorkommen als bei Patientinnen mit normaler Döderleinflora.

Mechanische und entzündliche lokale Faktoren dürften die Entstehung von Genitalcarcinomen begünstigen. Das Genitalcarcinom kommt so gut wie nie bei Virgines vor, dagegen steigt seine Frequenz mit zunehmender Geburtenzahl. Frauen aus Bevölkerungsgruppen mit niedrigem sozialökonomischen Status erkranken eindeutig häufiger. Mangelnde Genitalhygiene - auch die der Geschlechtspartner - sowie anhaltende Fremdkeimbesiedelung von Vagina und Cervix müssen als prädisponierende Faktoren in Betracht gezogen werden. Hierfür spricht die relative Häufung des Carcinoma colli uteri bei Prostituierten und die auffallende Koinzidenz einer Besiedelung von Cervix und Vagina mit Herpes-Virusarten (Herpes-Virus II) und dem späteren Auftreten eines Carcinoms der Cervix uteri (45).

Nicht nur KERN (41) sieht "in der Erhaltung der Döderleinschen Vaginalflora mit einen der wichtigsten Faktoren bei der Beseitigung der Entstehung des Cervixcarcinoms".

Unter diesem Gesichtspunkt gewinnt der gegenüber gesunden Frauen erhöhte Mykoplasmenbefall von Collumcarcinomträgerinnen vielleicht an Bedeutung. Jedenfalls würde die frühzeitige Diagnostik eines Mykoplasmenbefalls des weiblichen Genitaltraktes und eine entsprechende Behandlung mit Wiederherstellung eines normalen Scheidenmilieus im weitesten Sinne seinen Teil zur Prophylaxe eines Collumcarcinoms beitragen.

IX. Zusammenfassung

Die Intensivierung der Mykoplasmenforschung im letzten Jahrzehnt brachte Forschungsergebnisse, die eine "onkogenetische Potenz" der Mykoplasmen diskutabel erscheinen lassen.

Beobachtet wurden:

- 1) Chromosomenveränderungen
- 2) Zytopathogene Effekte
- 3) Tumorbildung im Tierversuch
- 4) " Ko-Leukämogene Effekte "
- 5) Nachweis im Tumorgewebe von
Tier und Mensch

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, die Mykoplasmenbesiedelung des Tumorgewebes bei Patientinnen mit histologisch gesicherten Genitalcarcinomen und deren "Vorstufen" zu untersuchen.

Innerhalb eines Jahres wurden von 190 nicht vorbehandelten Patientinnen unserer onkologischen Abteilung Abstriche entnommen und die angelegten Kulturen auf Mykoplasmen untersucht. Dabei fand sich eine Mykoplasmenbesiedelung bei 27 Frauen. Auf die einzelnen Krankheitsgruppen bezogen, konnten wir Mykoplasmen nachweisen:

- 1) bei 8 von 33 Patientinnen mit einem "verdächtigen" zytologischem Abstrich
- 2) bei 13 von 87 Patientinnen mit einem Carcinoma colli uteri
- 3) bei 3 von 49 Patientinnen mit einem Carcinoma corporis uteri
- 4) bei 2 von 11 Patientinnen mit einem Ovarialcarcinom
- 5) einmal bei 10 Patientinnen mit einem Vulvacarcinom

Die höchste Besiedlungsfrequenz bezogen auf das Lebensalter fand sich in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren.

Etwa ein Fünftel aller verheirateten Patientinnen wies Mykoplasmen im Genitaltrakt auf, ledige und geschiedene Frauen nur in Einzelfällen. Bei 37 verwitweten Patientinnen konnten wir in keinem Fall Mykoplasmen nachweisen.

Bezogen auf die Kohabitationsfrequenz waren Mykoplasmen am häufigsten bei den Frauen nachzuweisen, die mehrmals pro Woche Verkehr hatten (7 von 10 Frauen). Im Gegensatz dazu zeigten nur 2 von 81 Frauen Mykoplasmenbefall, die nach ihren Angaben seit längerer Zeit keinen Geschlechtsverkehr hatten.

Beim Vergleich des untersuchten Kollektivs (unter 190 Frauen 27 mit Mykoplasmenbefall = $14,2 \% \pm 2,5$) mit einem anderen Kollektiv unserer Klinik aus der Spezialsprechstunde für Frauen "hartnäckigem Fluor" (unter 685 Frauen 74 mit Mykoplasmenbefall = $10,8 \% \pm 1,2$) zeigt sich zwar ein etwas häufiger Befall der in vorliegender Arbeit untersuchten Frauen, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Die kleine Zahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientinnen läßt verständlicherweise keine gültigen Schlüsse über Zusammenhänge zwischen Tumorbildung im weiblichen Genitalbereich und Mykoplasmenbesiedelung zu. Es ist aber vorstellbar, daß der Mykoplasmenbefall - ähnlich wie andere entzündliche mechanische lokale Faktoren - die Entstehung von Genitalcarcinomen begünstigt.

Bis zu dieser Problematik weitere Erkenntnisse gewonnen werden, erscheint die frühzeitige Diagnostik eines Mykoplasmenbefalles des weiblichen Genitaltraktes und eine entsprechende Behandlung mit Wiederherstellung des normalen Scheidenmilieus ratsam; dies könnte im weitesten Sinne ein Beitrag zur Prophylaxe der Carcinombildung im Bereich des weiblichen Genitaltraktes sein.

L i t e r a t u r

- 1 Anderson, D. R., Manaker, R.: Electron microscopic studies of Mycoplasma (PPLO strain 88o) in arteficial medium and in tissue culture.
J. Nat. Cancer Inst. 36 (1966), 139.
- 2 Archer, J. F.: T-strain mycoplasma in the female urogenitaltract.
Brit. J. Vener. Dis. 44 (1968), 232.
- 3 Aula, P., Nichols, W.: The cytogenetic effects of mycoplasma in Human Leukocyte Cultures.
J. Cell. Phys. 7o (1967), 281.
- 4 Bak, A. L., Black, F. T., Christiansen, C., Freundt, E. A.: Genome size of Mycoplasma DNA.
Nature 224 (1969), 12o9.
- 5 Barile, M. F.: Mycoplasma and Leukemia, Biology of Mycoplasma.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 143 (1967), 544.
- 6 Barile, M. F., Bodey, G. P., Synder, I., Riggs, D. B., Grabowski, M. W.: Isolation of Mycoplasma orale from Leukemie bone marrow and blood by direct Culture.
J. Nat. Cancer Inst. 36 (1966), 155.
- 7 Bassermann, F. J.: Vorkommen und Bedeutung von Mycoplasmataceen (PPLO) im menschlichen Atemtrakt.
Prax. Pneumol. 2o (1966), 317
- 8 Blenk, H.: Mykoplasmasymposium des Münchner Arbeitskreises. Nov. 74.
- 9 Boatman, E. S., Kenny, G. E.: Morphology and ultra-structure of mycoplasma pneumoniae spherules.
J. Bact. 1o6 (1971), 1oo5.

- 10 Dredt, W.: Phasenkontrastmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie und Vermehrung von mycoplasma pneumoniae an Glas.
Zbl. Bakt. I Orig. 208 (1968), 549.
- 11 Dredt, W.: Mycoplasma-Infektion des Menschen.
Med. Klinik im Druck.
- 12 Caspi, E., Herczeg, E., Solomon, F., Sompolinsky, D.: Amnionitis and t-strain mycoplasmonia.
Amer. J. Obstet. Gyn. (1971), 1102.
- 13 Chanock, R. M., Hayflick, L. M., Barile, M. F.: Growth on arteficial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO.
Proc. Nat. Acad. Sci. 48 (1962), 41.
- 14 Dienes, L., Edsall, J.: Observation on L-Organismus of Klieneberger.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.) 36 (1937), 740.
- 15 Dmochowski, L., Dreyer, D. A., Grey, C. E., Hales, R., Langford, P. L., Pikes, F., Recher, L., Seeman, G., Taylor, H. G., Tessmer, C., Yumoto, F.: Studies on the Submicroscopic Morphology of Structures Resembling Mycoplasma and Vires Particles in Mice and Men.
Biol. of Mycoplasma 143 (1967), 578
- 16 Donathien, A., Bridrè, J.: Le Microbe de L'Agalaxie Contagieuse et sa Culture in vitro.
C. R. Acad. Sci. 177 (1923), 841
- 17 Doss, M., Mannheim, W.: Mykoplasmen.
Reploh, H., H. J. Otte: Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie. G. Fischer, Stuttgart 1968.

- 18 Drisoll, S. G., Mc Coy, A., Barrow, N.: Sexually transmitted disease in gynaecological outpatients with vaginal discharge, Brit. J. Vener. Des. 46 (1970), 125.
- 19 Eaton, M. D., Liu, C.: Bacteriology 74 (1956), 784.
- 20 Edward, D. C., Freundt, E. A.: The classification and nomenclature of PPLO. J. Gen. Microbiol. 14 (1956), 197.
- 21 Flamm, H., Gericke, D., Kovac, W., Parzyk, W.: Der mögliche Ko-Leukämogene Effekt von Mykoplasmen. Naturwissensch. 54 (1967), 540.
- 22 Fogh, J., Fogh, H.: Chromosome Changes in PPLO-infected FL human amnion cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119 (1965), 233.
- 23 Fogh J., Hahn, E., Fogh, H.: Effects of pleuro-pneumonia like organisms on cultured human cells. Exp. Cell. Res. 39 (1965), 554.
- 24 Gericke, D., Schütze, E.: Mykoplasmen in Transplantationstumoren kleiner Versuchstiere. Zbl. f. Bakt. I. Orig. 208 (1968), 329.
- 25 Gerlach, F.: Zur Biologie der Mykoplasmen und über ihre Beziehungen zu malignen Tumoren. Tierärztl. Mschr. (Wien) 57 (1970), 232.
- 26 Gerlach, F.: Krebs und obligater Krebsparasitismus. Urban und Schwarzenberg, Wien (1948).
- 27 Gnarpe, H., Fridberg, J.: T-mycoplasma as a possible cause for reproductive failure. Nature (London), 242 (1973), 120.
- 28 Gnarpe, H. Fridberg, J.: Mycoplasma and human reproductive failure. I. The occurrence of different

- mycoplasmas in couples with reproductive failure.
Amer. J. Obstet. Gyn. 114 (1972), 727.
- 29 Gregory, J. E., Payne, E. F.: Cervical Cytology
and Mycoplasma in two Populations.
Acta. Cytol. (Baltimore), 14 (1970), 434.
- 30 Grumbach, A.: Die Gruppe der Pleuropneumonie- und
pleuropneumonieähnlichen (PPLO) Mikroorganismen.
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre
Erreger.
G. Thieme, Stuttgart (1958).
- 31 Haye, J., Dunlop, E., Taylor- Robinson, D.: Myco-
plasma and non-specific genital infection.
Brit. J. Vener. Dis. 45 (1969), 282.
- 32 Hayflick, L., Steinbridge, E.: Isolation and Identi-
fication of Mycoplasma from Human Clinical Materials
of Mycoplasma.
Ann. N. Y. 143 (1967), 608.
- 33 Hayflick, L., Chanock, R. M.: Mycoplasma Species
of man.
Bact. Rev. 29 (1965), 185.
- 34 Haynes, P. K., Nielsen, N. H.: Recovery of t-strains
mycoplasmas from aborted tissue.
Abstr. Ann. Meet. ASM (1973), 80.
- 35 Hofstetter, A.: Mykoplasmen bei entzündlichen Er-
krankungen des Urogenitaltraktes.
Infektion 1 (1973), 247.
- 36 Hofstetter, A., Schmiedt, E.: Mykoplasmenvorkommen
bei entzündlichen Erkrankungen des Urogenitaltraktes.
Urologe 9 (1970), 200.
- 37 Hofstetter, A., Schmiedt, E.: Mykoplasmen als Ur-
sache chronisch entzündlicher Erkrankungen des weib-

- lichen Urogenitaltraktes.
Münch. Med. Wschr. (1972), 230.
- 38 Hofstetter, A.: Mycoplasmen als Ursache entzündlicher Erkrankungen des Urogenitaltraktes.
Habil- Schrift, München (1972).
- 39 Howell, E. V. Otto, W. K., Jones, R. S.: Mycoplasma (PLO) and Murphy-Sturm-Lymphosarcoma.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 (1961), 673.
- 40 Jasmin G. Richer, L.: On the contamination of the Murphy-Sturm-Lymphosarcoma with a pleuropneumonia-like organisms.
Experientia 15, (1954), 329.
- 41 Kern, G.: Gynäkologie
G. Thieme, Stuttgart, (1970), 377.
- 42 Klieneberger, E.: Studies on Pleuropneumonia-Like-Organism as the cause of Woglom 's "Tyogenic Virus".
J.Hyg. (Camb.) 39 (1939), 260.
- 43 Klieneberger-Nobel, E.: Die Mykoplasmen.
Grumbach, A. W., Kikuth: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger.
G. Thieme, Stuttgart (1969).
- 44 Klieneberger-Nobel, E.: Pleura-pneumonia-like-organisms (PPLo) mycoplasmataceae.
Acad. Press, London, New-York (1962).
- 45 Knörr, K., Beller, F., Lauritzen, CH.: Lehrbuch der Gynäkologie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New-York (1972), 343.
- 46 Krech, U., Modde, H.: Untersuchung über Häufigkeit und Bedeutung von Infektionen mit Mykoplasma Pneumoniae.
Dtsch. Med. Wschr. 91 (1966), 1013.

- 47 Kundsın, R., Driscoll, S. G.: The role of mycoplasma in human reproductive failure.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 174 (1971), 794.
- 48 Kundsın, R., Driscoll, S. G. Ming. P. M. L.:
Strain of mycoplasma associated with human reproductive failure.
Sci. (Wash.) 157 (1967), 1573.
- 49 Kundsın, R. Driscoll, S. G.: Mycoplasma and human reproductive failure.
Surg. Gyn. and Obstet. 131 (1970), 89.
- 50 Laidlaw, P. P., Elford, W.; A new group of filtrable organisms.
Proc. Roy. Soc. 120 (1936), 310.
- 51 Liebermeister, K.: Morphologie of the PPLO and L-forms of Proteus.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 79 (1960), 326.
- 52 Lind, K.: Isolation of mycoplasma pneumoniae. (Eaton-Agent) from patients with primary atypical pneumonia.
Acta Path. Microbiol. Scand. 66 (1966), 124.
- 53 Mardh, P. A., Stormby, N., Weström, L.: Mycoplasma and vaginal cytology.
Acta Cytology, 15 (1971), 310.
- 54 Mardh, P. A., Weström, L.: T-mycoplasma in the genitourinary trakt of the female.
Acta Path. Microbiol. Scand. (B), 78 (1970), 367.
- 55 Mardh, P. A., Weström, L.: Tubal and cervical cultures in ocute salpingitis with special reference to mycoplasma hominis and t-strains mycoplasma.
Brit. J. Vener. Dis. 46 (1970), 179.

- 56 Markham, N. P., Markham, J. G., E. R.:
Incidence of t-strain mycoplasma in male and female subjects attending a venereal diseases clinic.
Brit. J. Vener. Dis. 48 (1972), 200.
- 57 Mc Cormack, W., Lee, H. Y., Lin, J.S.: Genital mycoplasmas in postpartum fever.
J. Infect. Dis. 127 (1973), 193.
- 58 Mc Cormack, W., Rosner, B., Lee, Y. H.: Colonisation with genital mycoplasmas in women.
Amer. J. Epidem. 97 (1973), 240.
- 59 Mc Cormack, W., Braun, P., Lee, Y. H., Klein, J. O., Kass, E. H.: The genital mycoplasmas.
New Engl. J. Med. 288 (1973), 78.
- 60 Mendl, E. R., Graham, J. H., Dellinger, D.: Mycoplasma species in the vagina and their relation to vaginitis.
Obstet. Gyn. 35 (1970), 104.
- 61 Murphy, A. H., Bullis, C., Dabich, L., Heyn, M. R.: Isolation of mycoplasma from leukemia and nonleukemia patients.
J. Nat. Cancer Inst. 45 (1970), 244.
- 62 Neimark, H. C.: Division of Mycoplasmas in two Subgroups.
J. Gen. Microbiol. 63 (1970), 249.
- 63 Neufahrt, A., Rolly, H., Schütze, E.: Einfluß von Mykoplasmen auf die antevirale Wirkung von 5-Jod-uracil-desoxyribosid. (JUDR).
Zbl. Bakt. Orig. 209 (1968), 470.
- 64 Niwayama Gen, G., James, J.: Mycoplasmas (PPLO) and Human Neoplasms.
Tohoku J. Exp. Med. 105 (1971), 257.

- 65 Nocard, E., Roux, E.: Le microbe de la peripneumonie.
Ann. Inst. Pasteur 12 (1898), 240.
- 66 Paton, G. R., Jacobs, J. P., Perkins, F. T.:
Chromosome changes in human diploid cell cultures
infect with mycoplasma.
nature 207 (1965), 43.
- 67 Sabin, A. B.: Nature and Source of Mycoplasma
in various Tissue Cultures. Biology of Mycoplasma.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 143 (1967), 628.
- 68 Sachdev, K. S., Flamm, H.: Mykoplasma- Infektion
beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969), 794.
- 69 Sharp, J. T.: The role of mycoplasma and L-forms
of bacteria in disease.
Charles C. Thomas, Springfield, 1970
- 70 Shepard, M. C., Alexander, Ch. E., Lunceford, C.D.,
Campbell, P. E., Washington, D. C.: Possible role
of T-strain Mycoplasma in non gonococcal urethritis
a sixth venereal disease.
J. Amer. Med. Ass. 188 (1964), 729.
- 71 Smith, P. F.: The Biology of Mycoplasma.
Acad. Press, New York, 1971
- 72 Smolka, H., Soost, H. J.: Grundriß und Atlas der
gynäkologischen Zytodiagnostik.
G. Thieme, Stuttgart, 1965.
- 73 Solomon, F., Sompolinsky, D., Caspi, E., Alkan,
W. J.: Isolation and identification of mycoplasma
from clinical material in Israel.
Israel J. Med. Sci. 6 (1970), 605.

- 74 Sueltmann, S., Allen V., Inhorn, S. L., Benforado, J. N.: Study of mycoplasma in university students with nongonococcal urethritis. Health Lab. Sci. 8 (1971), 62.
- 75 Stim, T. B., Grace, J. T. jr. and Moore, G. E.: Isolation of Cytopatic Pleuropneumonia-Like-Organisms in Tissue Culture. Bact. Proc. 134 (1963).
- 76 Weissenbacher, E. R.: Nachweis von Mykoplasmen bei Uteruskarzinom. Med. Klin. 68 (1973), 1003.
- 77 Weissenbacher, E. R., Frank, S., Penning, W., Heyn, R., Weissmann, I.: Untersuchungen zum Mykoplasmenbefall des weiblichen Genitaltraktes. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1974), 780.
- 78 Woglom, W. H. and Warren, J.: A Pyogenic Filtrable Agent in the Albino Rat. J. Exp. Med. 68 (1938), 513.
- 79 Woglom, W. H., and Warren, J.: The Nature of a Pyogenic Agent in the White Rat. J. Hyg. (Camb.) 39, (1939), 266.

LEBENS LAUF

Jochen R u t k e

geboren am 3. 9. 1941 in Weißenfels/ Saale

Volksschule: 1948 - 1952 in Köln

Naturwissenschaftliches

Hansa-Gymnasium: 1952 - 1961 in Köln

Abitur: 1961

Medizinstudium: 1961 - 1965 Universität
Köln

1965 Universität
Wien

1965 - 1968 Universität
München

Staatsexamen: 1. 8. 1968

Klinische Ausbildung: 1968 - 1969 Medizinalassistent
Kreiskrankenhaus
Schwabmünchen

1969 - 1970 Medizinalassistent
Kreiskrankenhaus
Vilsbiburg

1970 - 1973 Assistent
Kreiskrankenhaus
Altötting

1973 - 1975 Assistent
II. Universitäts-
Frauenklinik München

München, den 17. 12. 1974

